Fábrica de Noobs

Desmistificando: polimorfos desaparecidos

Natanael Antonioli

Julho de 2026

1. SUMÁRIO

2. Com o que estamos lidando? 3

3. O que é polimorfismo? 4

4. Como um novo polimorfo pode se formar? 6

5. Como a forma B pode substituir a forma A em uma amostra? 9

6. Por que um polimorfo mais estável consegue contaminar outros tão facilmente? 12

7. Essa contaminação pode afetar outros laboratórios? 14

8. É possível que um polimorfo desapareça no mundo inteiro? 17

9. O fenômeno é usado de má fé em litigações da indústria farmacêutica? 20

10. Quais problemas um polimorfo desaparecido pode nos trazer? 22

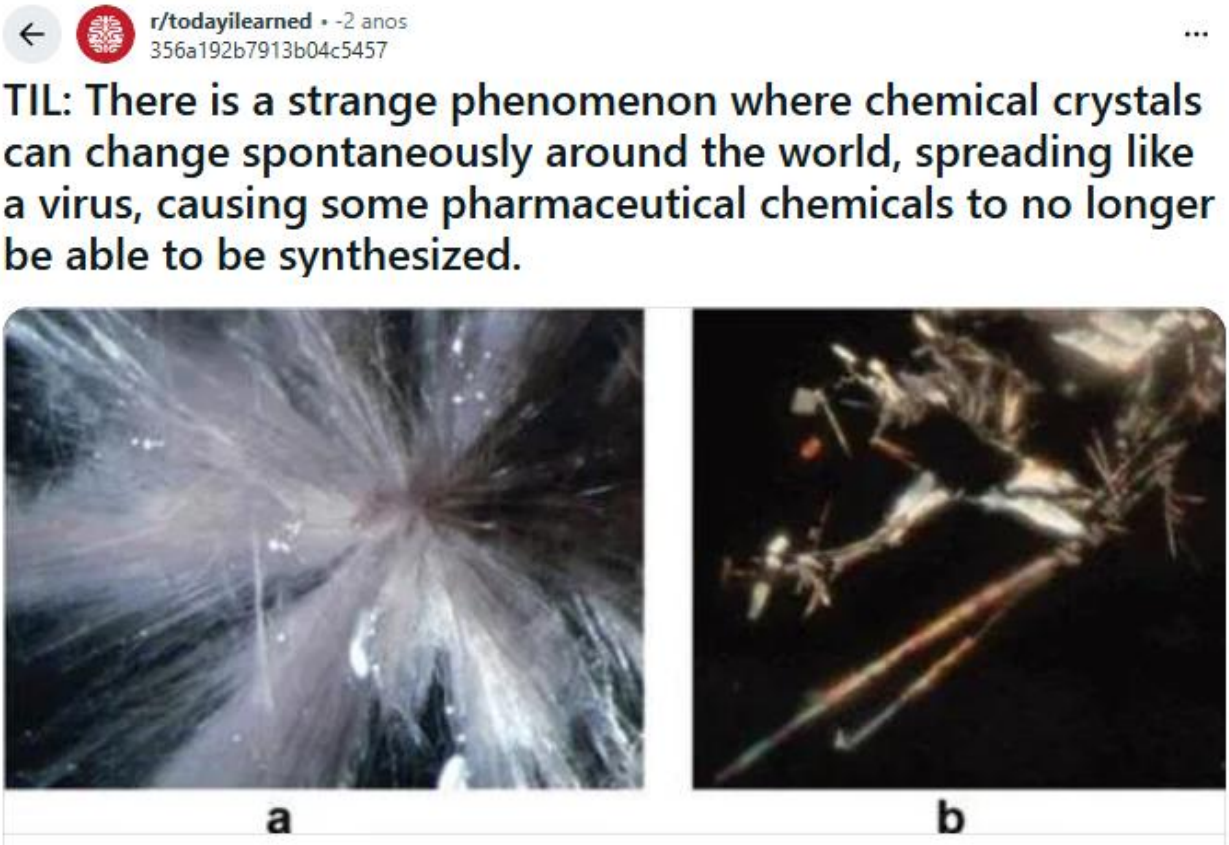
11. Conclusões 24

2. COM O QUE ESTAMOS LIDANDO?

Em dado momento durante a produção de um composto químico, como um medicamento ou uma substância crítica para pesquisa, uma nova forma alternativa da mesma molécula pode surgir e se tornar predominante, efetivamente inviabilizando a produção da forma anterior. Esses casos recebem o nome de polimorfos desaparecidos, e são, em alguns círculos, sugeridos como moléculas removidas de nossa realidade

A reprodução da história fica por conta de uma postagem no *Reddit* (https://www.reddit.com/r/todayilearned/comments/1drl32m/til_there_is_a_strange_phenomenon_where_chemical/).

Figura 1: reprodução da história.


r/todayilearned • -2 anos
356a192b7913b04c5457
TIL: There is a strange phenomenon where chemical crystals can change spontaneously around the world, spreading like a virus, causing some pharmaceutical chemicals to no longer be able to be synthesized.
a
b

3. O QUE É POLIMORFISMO?

Certas substâncias químicas se apresentam em forma cristalina, na qual **um padrão unitário tridimensional se repete em longas distâncias**. Todas as formas cristalinas de uma mesma substância têm os mesmos átomos em seu padrão unitário, mas se diferem na **maneira pela qual os átomos estão arranjados tridimensionalmente em termos de posição, distâncias e ângulos**.

Uma substância que apresenta polimorfismo é o carbonato de cálcio ($CaCO_3$), composto de um átomo de cálcio, um de carbono e três de oxigênio. Apesar de ambas serem feitas de carbonato de cálcio, a calcita e a aragonita **possuem formas cristalinas diferentes**, já que **os átomos dessas moléculas estão organizados de maneiras diferentes em um sólido**.

Figura 2: forma cristalina e aparência macroscópica da calcita.

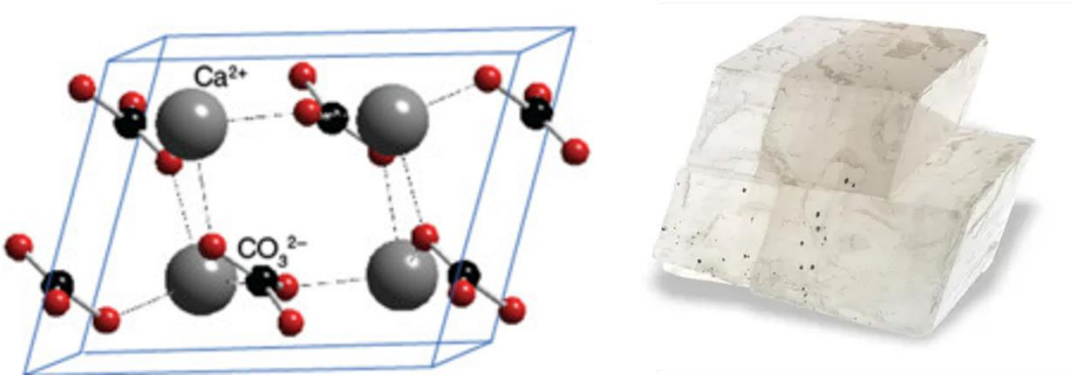
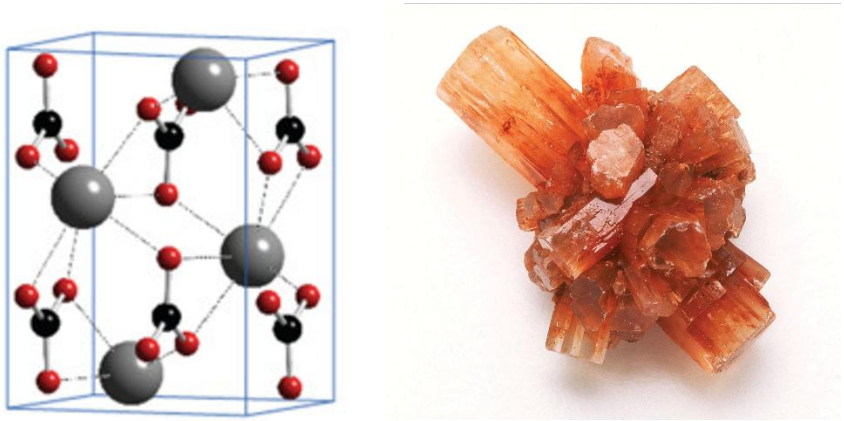


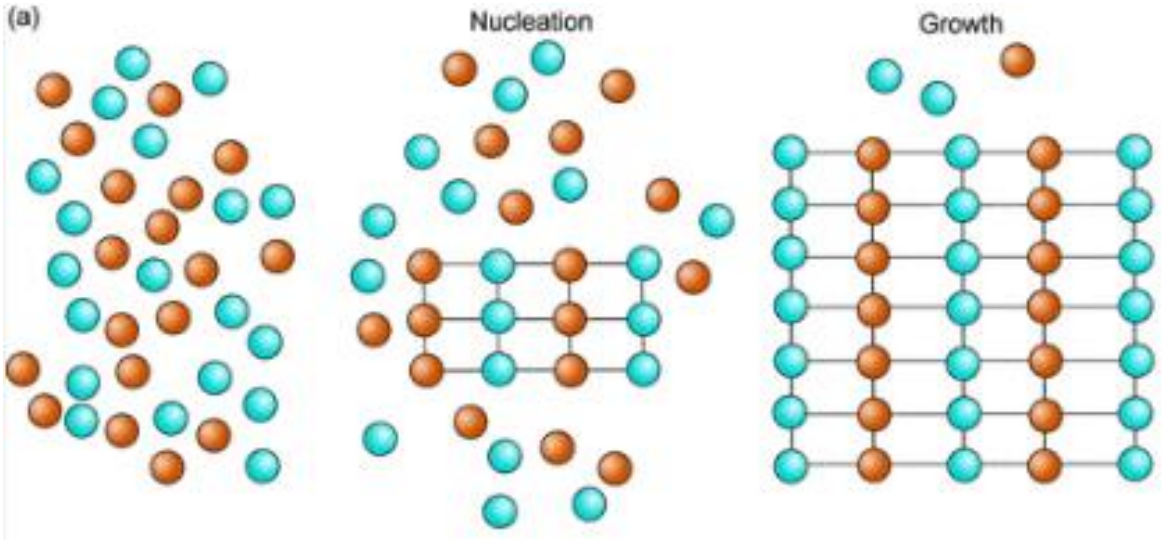
Figura 3: forma cristalina e aparência macroscópica da aragonita.



Antes que um cristal se forme, as partículas que irão constituí-lo **existem de maneira livre e móvel**, como em um líquido que está em resfriamento, uma solução ou um vapor condensando em uma superfície. De tempos em tempos, **pequenos arranjos de partículas se formarão** aleatoriamente, mas a maioria **irá se desintegrar porque é instável**.

Porém, um agrupamento estável **tende a crescer e formar um núcleo**. Havendo um núcleo, outras moléculas podem encontra-lo na direção correta e se unirem a ele, o que, então, **leva ao crescimento do cristal** em três dimensões.

Figura 4: formação de um cristal.



Durante o processo de cristalização, fatores como temperatura, variação de temperatura, pressão, presença de solvente, concentração, impureza ou presença de núcleos preexistentes **determinam qual estrutura irá se formar**. Geralmente, a estrutura que se forma **é aquela mais estável sob essas condições**, que por sua vez **é o estado de menor energia**.

O polimorfismo é justamente **a possibilidade de se obterem várias estruturas a depender das condições iniciais**. No dia a dia, polimorfismo é observado, por exemplo, na diferença entre grafite e diamante, ambos feitos de carbono (C), mas sendo estados de menor energia, respectivamente, em condições de pressão usual e em condições de pressão extremas.

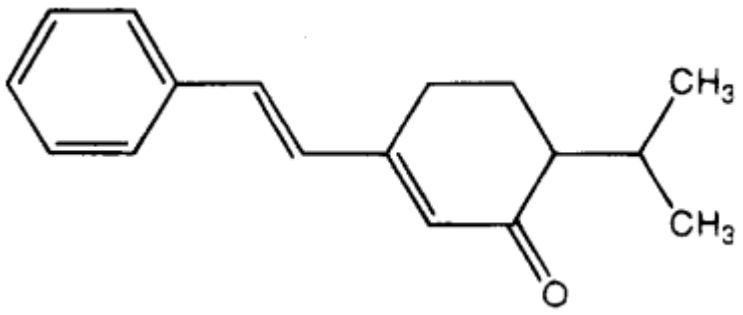
4. COMO UM NOVO POLIMORFO PODE SE FORMAR?

Até então, sabemos que pares como grafite e diamante ou calcita e aragonita **são polimorfos de uma mesma substância**, nesse caso, carbono e carbonato de cálcio, respectivamente. Porém, o contato do grafite com diamante ou da calcita com aragonita **não resulta na conversão de um polimorfo para outro**.

No entanto, em alguns casos – que permaneceram como curiosidades, folclore ou mistério até meados da década de 1995 – uma amostra com certas propriedades **simplesmente deixa de ser produzida** por um processo que, até então, a produzidia.

Um dos exemplos mais antigos dessa constatação é o Benzilideno-dl-piperitona, que **não possui aplicações comerciais** e serviu apenas para pesquisas em química orgânica. O composto **foi preparado em 1921 em Sydney, na Austrália**, no que **chamamos de forma A**, com coloração amarelada pálida e prismas retos. Pouco tempo depois, no mesmo laboratório, o composto foi sintetizado **na forma B**, com uma coloração menos pálida e prismas angulados. Deste momento em diante, **tentativas de produzir a forma A passaram a resultar na forma B**.

Figura 5: Benzilideno-dl-piperitona

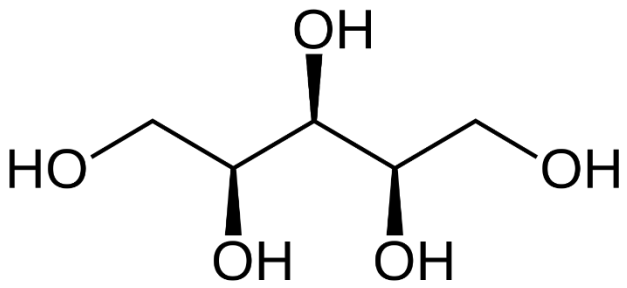


Anos depois, um laboratório em Saint Andrews, nas Escócia, produziu uma terceira forma, **chamada de forma C**, que se apresentava em coloração mais pálida que as formas A e B e como agulhas ao invés de prismas.

Quando amostras das formas A ou B foram contaminadas com a forma C, **elas se converteram para a forma C**. Ainda assim, em 1987, um laboratório na Índia conseguiu preparar a forma A, não sendo capaz de preparar a forma B, e sequer mencionando a forma C.

Um caso mais popular é o xilitol, que foi preparado pela primeira vez em 1891 como um xarope, e considerado apenas um líquido até 1941, quando pesquisadores foram capazes de purifica-lo e, então, **obter uma forma cristalina chamada forma A, que tinha ponto de fusão de 61ºC**. Dois anos depois, em 1943, a forma B, **com ponto de fusão de 94ºC, foi obtida**.

Figura 6: xilitol.

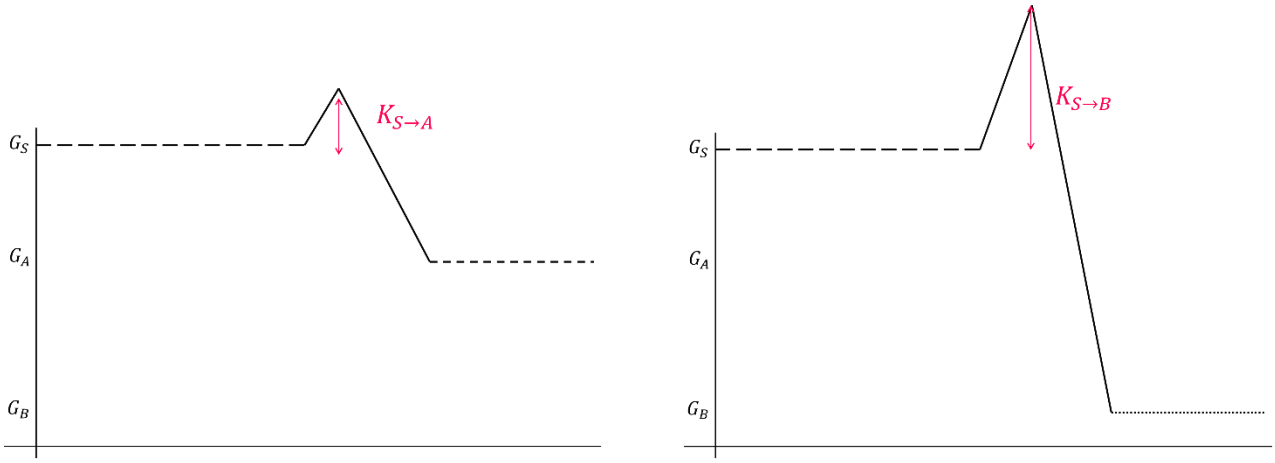


A formação de polimorfos é um processo governado principalmente pelo conceito de energia livre, de Gibbs que **corresponde à energia disponível em um sistema para realizar trabalho à temperatura e pressão constante**. Cada configuração de uma substância tem uma energia livre de Gibbs associada, de maneira que, usualmente, a configuração da solução é maior que a configuração dos polimorfos.

A Segunda Lei da Termodinâmica nos permite concluir que, à temperatura e pressão constante, **um processo espontâneo sempre reduz a energia livre de Gibbs**, de maneira que, se $G_{\mathrm{S}} > G_{\mathrm{A}} > G_{\mathrm{B}}$, uma solução irá, em um tempo infinitamente longo, espontaneamente sair da forma S e terminar na forma B.

No entanto, **a transição entre um estado e outro requer uma energia**, e, muitas vezes, sabemos que essa energia é menor para a transição $S \rightarrow A$ do que para a transição $S \rightarrow B$.

Figura 7: aqui, verificamos que $K_{S\to A} < K_{S\to B}$ ainda que $G_A > G_B$.



A nucleação é um processo aleatório em que moléculas viajam e colidem em múltiplos níveis de energia. Na maioria das vezes, uma colisão **não tem energia para formar um núcleo** e, em outras, o núcleo formado **não é estável e se desmancha rapidamente**.

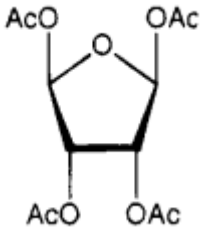
Porém, eventualmente, uma colisão tem energia suficiente para formar um núcleo estável. Em termos probabilísticos, é mais provável que esse núcleo seja o que requer menor energia para ser formado, ou seja, **no exemplo acima, que se trate da forma A**. Isso é o que diz a Regra de Otswald: normalmente, **é o polimorfo menos estável que se cristaliza primeiro**.

Dessa forma, para um composto produzido em laboratório, **é esperado que a forma A seja sintetizada primeiro,** mas que, ao longo do tempo e nas mesmas condições de cristalização, **a forma B acabe por também ser formada**.

5. COMO A FORMA B PODE SUBSTITUIR A FORMA A EM UMA AMOSTRA?

O que verificamos até agora é suficiente apenas para concluir que **um processo irá em algum momento produzir a forma B**, mas não que a forma A serrá substituída pela forma B. Ainda assim, isso acontece. Um caso muito conhecido é o do composto 1,2,3,5-Tetra-O-acetil-β-D-ribofuranose, que foi preparado pela primeira vez em 1946, em Cambridge, e **possuía um ponto de fusão de 58º C**, algo que se manteve nas três primeiras vezes em que o composto foi sintetizado em Nova York em 1949.

Figura 8: 1,2,3,5-Tetra-O-acetil-β-D-ribofuranose.



Porém, na quarta vez, o composto **passou a possuir um ponto de fusão de 85º C**. Até esse ponto, a forma com ponto de fusão de 58º C foi chamada de forma A, e a com ponto de fusão de 85ºC foi chamada de forma B, algo observado em muitos outros compostos.

O mistério surgiu quando, após pouco tempo, as três primeiras preparações de Nova York (que antes tinham um ponto de fusão de 58º C) **passaram a apresentar o ponto de fusão de 85º C**: em outras palavras, elas **se converteram de polimorfo A para polimorfo B**, e tentativas subsequentes de preparar o polimorfo A **resultavam na preparação do polimorfo B em Nova York**.

Porém, a produção do polimorfo A ainda era possível em Cambridge, e uma amostra foi enviada para Nova York. Mas, assim que foi exposta ao ar, **ela se tornou o polimorfo B**. Após mais algum tempo, as amostras em Cambridge **também se converteram no polimorfo B**.

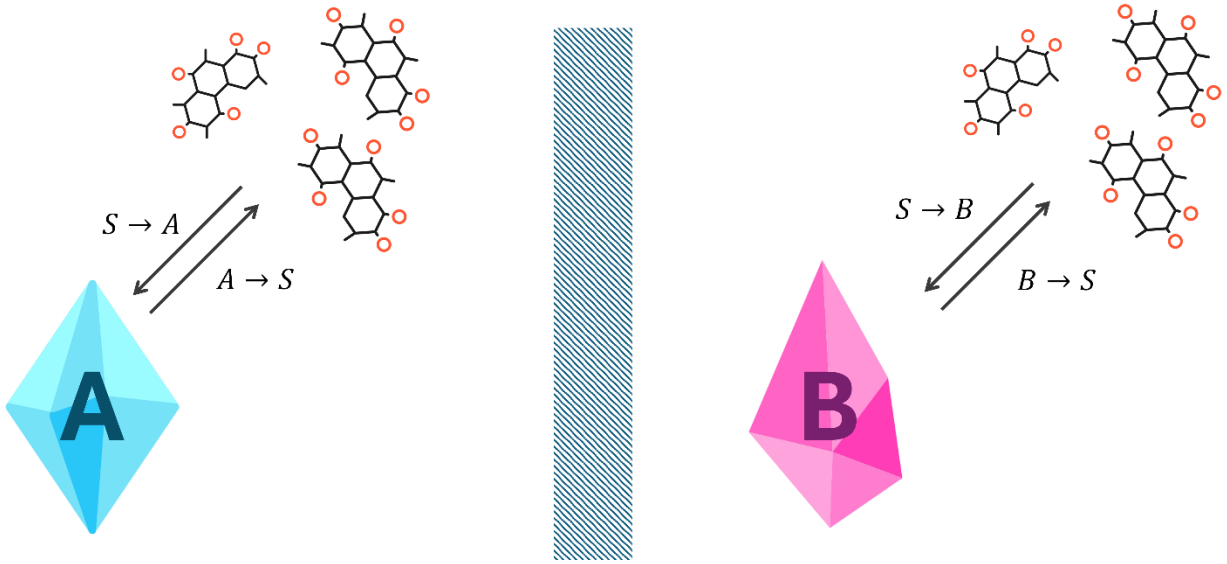
Ainda assim, o polimorfo A **foi sintetizado em Los Angeles** e, em um experimento, 1 grama do polimorfo A foi inoculada com 1 miligrama do polimorfo B. Após poucas horas, **o ponto de fusão da amostra subia**, indicando que **ela havia se tornado o polimorfo B** – isso foi replicado em outros laboratórios, como em Manchester.

Esse composto era utilizado para síntese de fármacos e, por isso, teve o polimorfismo mais amplamente estudado. Através de estudos com raios-X, descobriu-se que as formas A e B **se diferenciavam em termos de estrutura do padrão unitário**, e que **não havia uma transição imediata e clara entre as duas**.

Um cristal no zero absoluto jamais mudaria de forma, **mas isso é fisicamente impossível**. Na vida real, um cristal está em contato com a atmosfera e com sua a umidade, que **pode fazer com que moléculas voltem a se tornar livres e, portanto, voltem a colidir entre si ou com o cristal com diferentes energias**.

Então, temos duas situações. A figura abaixo mostra dois cristais, nas formas A e B, existindo em locais separados e sem contato entre um e outro. Nesse caso, constantemente, as formas A e B suas moléculas no estado livre, que **acabarão por voltar ao cristal.**

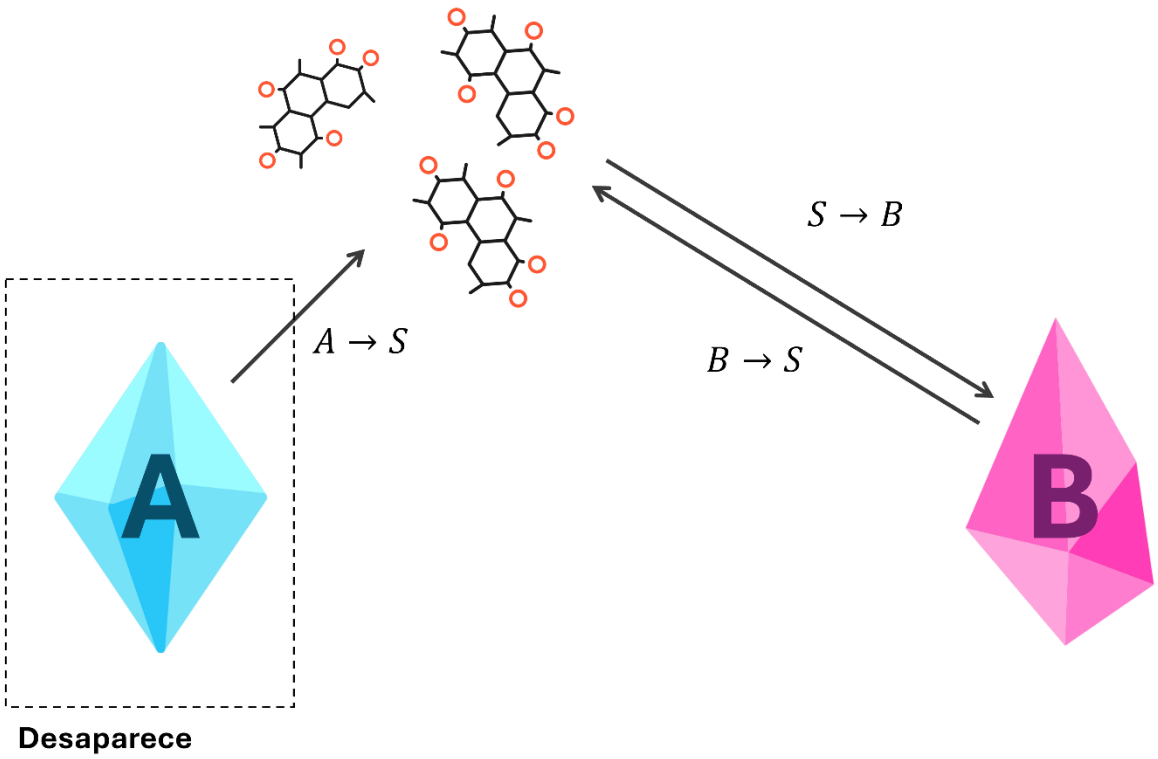
Figura 9: situação I, em que os cristais existem em locais separados.



Porém, na presença do cristal na forma B, a energia necessária para transição $S \rightarrow B$ **passa a se tornar menor que a energia necessária para transição $S \rightarrow A$**, já que B possui uma energia livre de Gibbs menor, e, agora, as moléculas livres **não mais precisam formar um núcleo, mas apenas se anexar ao núcleo B já existente**.

Agora, como a conversão $B \rightarrow S$ passa a requerer mais energia que a conversão $A \rightarrow S$ (dado $G_B < G_A$), a tendência é que o cristal A perca partículas, mas **essas partículas se anexem em taxa muito maior ao cristal B** e, então, **o cristal A gradualmente desapareça**, um processo que leva horas ou dias a depender do tamanho das amostras.

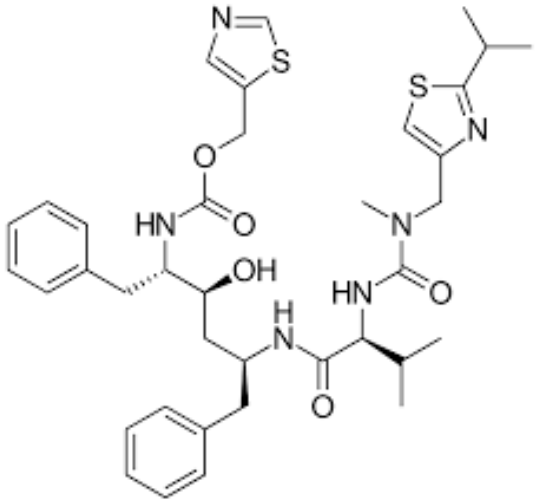
Figura 10: situação II, em que os cristais estão juntos, ainda que o cristal B seja ordens de grandeza menor.



6. POR QUE UM POLIMORFO MAIS ESTÁVEL CONSEGUE CONTAMINAR OUTROS TÃO FACILMENTE?

O que verificamos até agora subentende um processo de contaminação, e processos de contaminação, ainda que desastrosos, podem ser evitados com certa facilidade. Porém, há instâncias em que **polimorfos surgem e inviabilizam a produção de sua forma anterior no mundo todo**. Um exemplo muito conhecido é o do *Ritonavir*, um medicamento antiretroviral vendido na forma A entre 1996 e 1998 para tratamento do HIV.

Figura 11: *Ritonavir*.



No entanto, no meio de 1998, após a produção de 240 lotes de *Ritonavir*, **cápsulas começaram a falhar o teste de solubilidade**, o que impactava diretamente a eficácia do medicamento, já que ele dependia de ser solúvel. Testes de difração com raios-x demonstraram que **um novo polimorfo, denominado forma B, estava presente nessas cápsulas**. Descobriu-se que o polimorfo era formado graças a um composto intermediário que servia de base para a nucleação da forma B – ou seja, um processo ligeiramente diferente do citado na seção anterior.

Sabemos que, em um laboratório, a cristalização de um composto pela costuma ser um processo difícil, mas que **se torna mais fácil após ser feito pela primeira vez**. Isso era

conhecido até mesmo antes dos estudos aprofundados em polimorfismo, como o livro *Laboratory Technique in Organic Chemistry*, de 1938, que cita:

> *When a compound is prepared for the first time in a laboratory, it is often observed that it is relatively difficult to effect crystallization. However, once the compound has been obtained in the crystalline state, it is usually easy to effect crystallization, and it has been suggested that after initial crystallization crystal nuclei are present in the laboratory and induce crystallization.*

Isso, atualmente, é entendido como uma instância do que chamamos de *unitentional seeding*, em que pequenas partículas do cristal sintetizado **se espalham pelos materiais do laboratório** e **resistem tentativas de limpeza**. Elas existem em quantidade muito pequena para interferirem em outras reações, mas, **já agem como núcleos de cristalização**.

Um estudo (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4479028/) analisou o tamanho de um possível núcleo de cristalização, sabendo que o limite para detecção visual é de 10^{-6} gramas, e que um grão deste tamanho contém 10^{16} moléculas deste material. Como um núcleo de cristalização já se forma a partir de um milhão de moléculas (ou seja, 10^{6} moléculas), uma única partícula abaixo do limite de detecção visual **pode conter 10^{10} núcleos de cristalização** – ou seja, **10 milhões de núcleos**.

Em um ambiente no qual um composto seja produzido em larga escala na forma A, espera-se que núcleos da forma A **existam em proporção considerável na atmosfera de trabalho**. Mas, quando um núcleo na forma B surge, um tempo considerável transcorre entre a formação e sua detecção, no qual a atmosfera fica, então, preenchida com núcleos na forma A e B e, como a forma B é mais estável, **a tendência é que núcleos na forma B se tornem prevalescentes** e que **a produção da forma A se torne inviável**.

7. ESSA CONTAMINAÇÃO PODE AFETAR OUTROS LABORATÓRIOS?

O caso do *Ritonavir* trouxe depoimentos importantes que mostram como todo laboratório se tornou contaminado. Eles revelam que **algo causou o surgimento da forma B e que a forma B** (também chamada de forma II) **era de fato mais estável**, ainda que **as condições não fossem conhecidas**.

> *"We, quite honestly, have not been able to pinpoint the precise conditions which led to the appearance of the new crystal form. We now know that the new form is, in fact, more stable than the earlier form, so nature would appear to favor it……Form II is new"*

Ainda assim, os cientistas **não sabiam como detectar a presença de núcleos da forma B, nem como se livrar dela**.

> *"We did not know how to detect the new form. We did not know how to test for it. We did not know what caused it. We didn't know how to prevent it. And we kept asking the question, why now?……We did not know the physical properties of the new form……We did not know how to clean it, and we did not know how to get rid of it."*

Quando as tentativas de se livrar da forma B falharam, o objetivo passou a ser descobrir como produzir um medicamento eficaz apesar da existência da forma B, aceitando que **a convivência com ela era inevitável**.

> *"……our initial activities were directed toward eliminating Form II from our environment. Then we finally accepted that we could not get rid of Form II. Then our subsequent activities were directed to figuring out how to live in a Form II world."*

Entrevistas de momentos posteriores revelavam que a forma B **estava presente em todos os laboratórios que produziam o cristal**, e tentativas de limpar os laboratórios **não produziam resultados**.

> *"We tried everything. We conducted countless experiments. We reconditioned our facilities. We rebuilt facilities and new lines. We looked at alternative sites. We visited a number of [other] organizations around the world……to see if we could start clean in a new environment free of Form II.*
>
> *In a matter of weeks – maybe five or six weeks, every place the product was became contaminated with Form II crystals."*

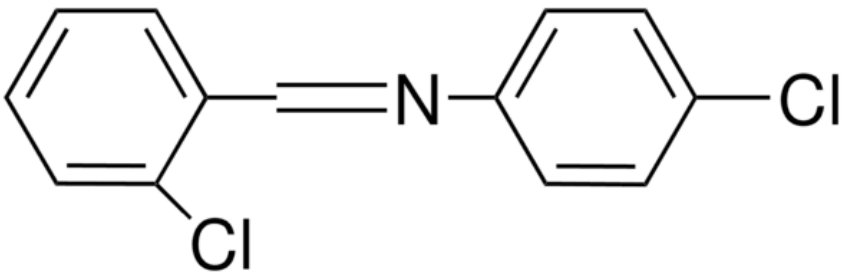
Em uma situação como essa, fica evidente que, sem um método para detectar a presença dos núcleos, **é impossível criar um método para se livrar destes núcleos**, e que, mesmo antes da desistência nesses esforços, o tráfego de cientistas e equipamentos entre laboratórios **é suficiente para explicar a contaminação**.

Ainda assim, há questionamentos se um fenômeno conhecido como *universal seeding*, em que a forma B se torna predominante no mundo independente de quaisquer esforços de limpeza e detecção, seria ou não possível – e, se sim, por quais meios.

Um estudo (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4479028/) usou casos anteriores e posteriores para verificar se era possível recuperar um polimorfo desaparecido, e, em caso afirmativo, por quais meios.

Em 1972, pesquisadores estavam investigando a síntese do (E)-N-(4-clorobenzilideno)anilina, mas interromperam a pesquisa e, ao tentar retomá-la meses depois, o composto já estava inutilizável. Uma nova tentativa produziu um polimorfo na forma B e, nos próximos anos, novas tentativas produziram o mesmo polimorfo na forma B e até mesmo um terceiro, na forma C, **mas sem sucesso em recuperar o polimorfo A**.

Figura 12: do (E)-N-(4-clorobenzilideno)anilina.



Tempos depois e por outras razões, os cientistas iriam mudar para um novo laboratório a alguns quilômetros de distância, e decidiram, antes de qualquer transferência de equipamento, contatar uma estudante por telefone, instruí-la a adquirir novos equipamentos e reagentes e, então, realizar o mesmo processo. Agora, **a forma A foi obtida na primeira tentativa**, indicando que um local, mesmo distante em apenas poucos quilômetros, **permanecia sem contaminação da forma B**.

Na década de 60, outros pesquisadores encontraram outra forma de eliminar o polimorfo indesejado. Nesse caso, após a obtenção da forma B, **todas as amostras foram descartadas**, **todo o laboratório foi lavado** e os cientistas **esperaram 12 dias** para, então, retomarem as atividades, quando **conseguiram obter a forma A novamente**.

Existem outros casos que indicam que, após a obtenção da forma B, a forma A de fato **não desaparece ou se torna impossível de ser obtida**. No caso do *Ritonavir*, estudos posteriores (https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/op000023y?ref=article_openPDF) demonstraram que a forma A pode ser obtida em um laboratório contaminado se, antes da cristalização, **a mistura for filtrada por qualquer impureza** e **cristais da forma A forem então introduzidos** como núcleos de cristalização.

8. É POSSÍVEL QUE UM POLIMORFO DESAPAREÇA NO MUNDO INTEIRO?

Ao discutir o fenômeno, pessoas sugerem que é impossível sintetizar um polimorfo desaparecido porque a molécula foi removida da realidade (https://x.com/_its_not_real_/status/2075078078632534047), ou que existiam efeitos não-locais que possam causar o surgimento da forma B ao redor do mundo (https://x.com/sidravi_/status/2075458440260894893).

Figura 13: remoção do polimorfo da realidade.

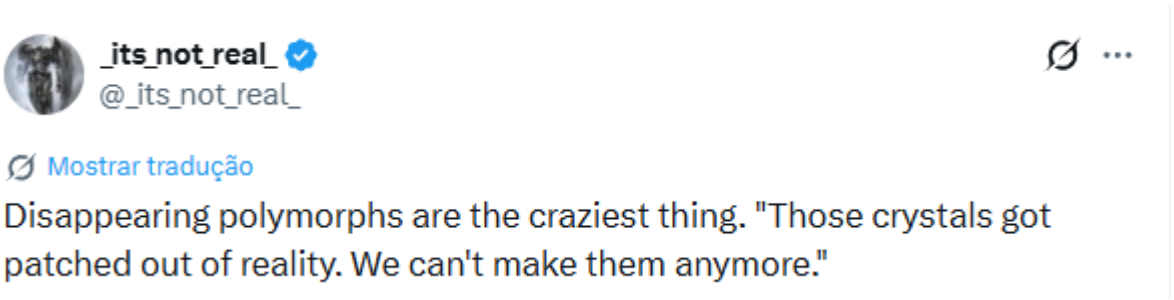
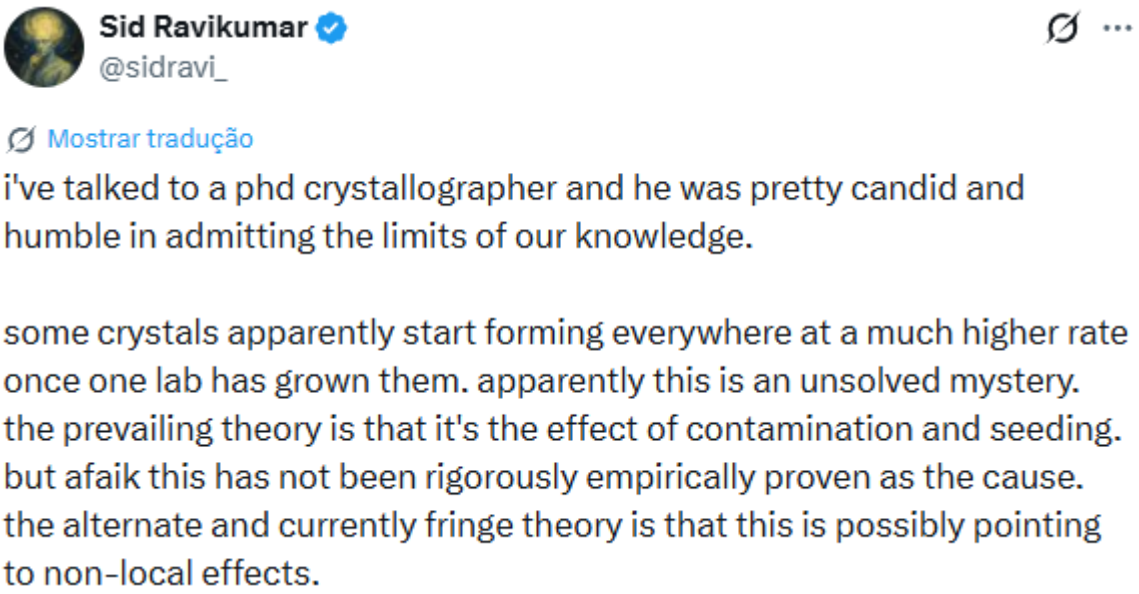

_its_not_real_
@_its_not_real_
Mostrar tradução
Disappearing polymorphs are the craziest thing. "Those crystals got patched out of reality. We can't make them anymore."

Figura 14: efeitos não locais.


Sid Ravikumar
@sidravi_
Mostrar tradução
i've talked to a phd crystallographer and he was pretty candid and humble in admitting the limits of our knowledge.
some crystals apparently start forming everywhere at a much higher rate once one lab has grown them. apparently this is an unsolved mystery. the prevailing theory is that it's the effect of contamination and seeding. but afaik this has not been rigorously empirically proven as the cause. the alternate and currently fringe theory is that this is possibly pointing to non-local effects.

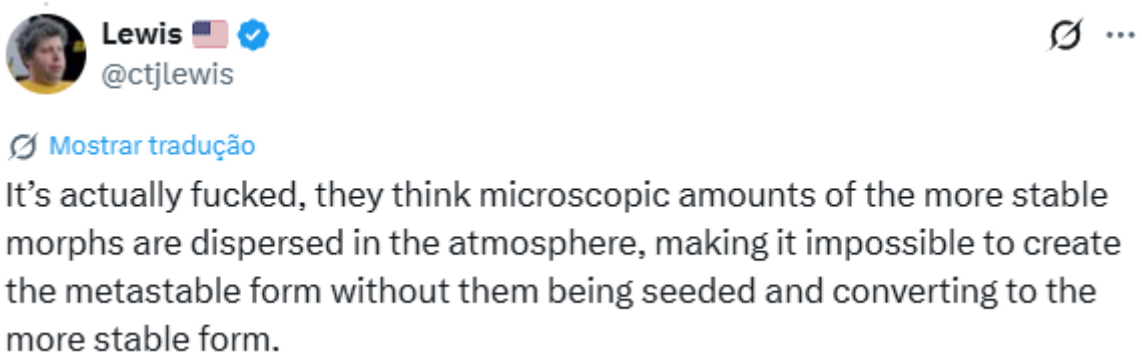
Na época em que esse fenômeno ocorreu, especialmente no caso do *Ritonavir*, os depoimentos indicam que cientistas **não sabiam testar pela forma B** e, portanto, **não**

conseguiam evitar a contaminação pela forma B. Portanto, conforme cientistas, equipamentos e amostras viajavam entre laboratórios, **é de se esperar que a contaminação se espalhasse**.

Quando a substância com polimorfos não é produzida em grande escala, laboratórios **costumam ser capaz de replicar a forma A se não forem contaminados pela forma B**, o que indica que **não há participação de feitos não locais**.

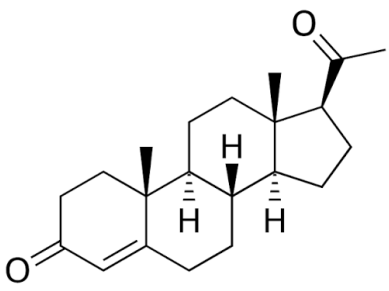
Alguns (https://x.com/ctjlewis/status/2075334702051819709) supõe que o *universal seeding* ocorra porque a forma B se espalha pela atmosfera e, então, estes cristais passam a permear o mundo todo em pequenas quantidades.

Figura 15: contaminação na atmosfera.


Lewis
@ctjlewis
Mostrar tradução
It's actually fucked, they think microscopic amounts of the more stable morphs are dispersed in the atmosphere, making it impossible to create the metastable form without them being seeded and converting to the more stable form.

Até o momento, **nenhum estudo foi capaz de detectar** a presença constante de polimorfos na forma B de maneira universal na atmosfera. Ainda assim, o caso que levanta essa possibilidade é o da progesterona, em que as formas A e B apareciam na literatura até 1975, podendo ser obtidas por dois processos diferentes de cristalização, mas que, deste ano em diante, **novos estudos mostraram que a forma B não mais aparecia**.

Figura 16: progesterona.



Porém, uma pesquisa de 2007 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17621678/) revelou que **a presença de pregnenolona permitia a cristalização da forma B**. No presente, a hipótese mais aceita para o desaparecimento da forma B da progesterona é que novos padrões de produção nos compostos utilizados para síntese da progesterona **removeram impurezas**, e **eram essas impurezas que levavam à cristalização da forma B**.

Ainda assim, quando uma forma B se prova mais estável que a forma A, porém inútil, o produto **costuma ser adaptado para o uso da forma B**, conforme o ocorreu no caso do *Ritonavir*. Então, resta a dúvida: se a presença da forma B pode ser resolvida pela mudança do local do laboratório, pela limpeza ou por uma mudança no processo de produção, por que a forma A é abandonada?

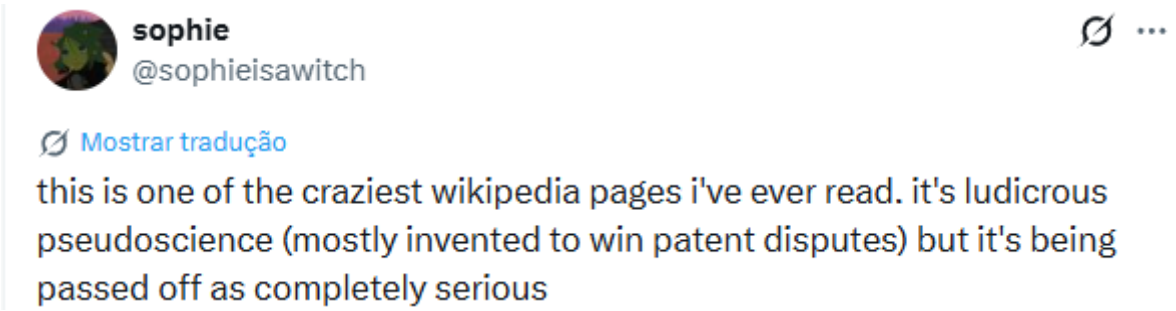
Ao contrário de uma contaminação usual de laboratório, que pode ser eliminada e evitada por tempo indeterminado se as medidas adequadas forem mantidas, **a forma B está fadada a reaparecer de tempos em tempos** por ser mais estável, significando que a descontaminação **sempre será uma solução temporária**.

Assim, **não é economicamente viável produzir a forma A** sabendo que **a produção pode precisar ser interrompida a qualquer momento para descontaminação do laboratório**.

9. O FENÔMENO É USADO DE MÁ FÉ EM LITIGAÇÕES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA?

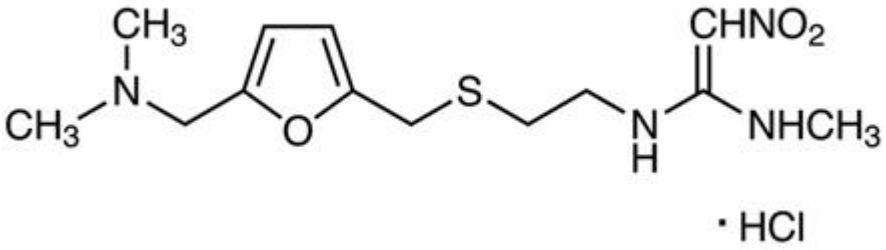
Uma postagem (https://x.com/sophieisawitch/status/2075261912221184039) classifica dos polimorfos desaparecidos como "pseudociência inventada para vencer disputas de patentes", mas, como verificado, polimorfos desaparecidos **foram constatados primeiro em casos que sequer tinham relação com patentes**, e são **um caso bem documentado** e reprodutível.

Figura 17: associação com disputas de patentes.


sophie
@sophieisawitch
Mostrar tradução
this is one of the craziest wikipedia pages i've ever read. it's ludicrous pseudoscience (mostly invented to win patent disputes) but it's being passed off as completely serious

Porém, isso não significa que polimorfos desaparecidos não possam ser usados de má fé nessa situação. Em 1977, a *Glaxo* desenvolveu a ranitidina, um antiácido para estômago, e a patenteou de acordo com um procedimento.

Figura 18: ranitidina.



Conforme a produção da ranitidina era escalada, um lote preparado em abril de 1980 **produziu um novo cristal, que foi chamado de forma B**, e, apesar de ser diferente da forma

A, era mais eficiente, foi patenteada de acordo com outro procedimento e **vendida no lugar da forma A**.

Quando a patente original da *Glaxo* estava prestes a vencer, outras companhias reproduziram o processo, mas **obtiveram a forma B**. Essas companhias **tentaram vender a forma B**, já que ela era obtida de acordo com o procedimento cuja patente já havia vencido, mas a *Glaxo* se opôs. Concorrentes chegaram a, até mesmo, alegar que o procedimento sempre produziu a forma B, e que a forma A jamais existiu – portanto, que a *Glaxo* **havia agido de má fé ao tentar patentear um mesmo composto duas vezes**.

No entanto, a disputa foi resolvida em favor da *Glaxo* quando, em 1993, cientistas **foram capazes de reproduzir a forma A utilizando o procedimento patenteado em 1976**, e, hoje, sabemos que tentativas de produzir a forma A pelas companhias concorrentes **envolveram o uso de cristais da forma B**, que era a vendida pela *Glaxo* e que **serviam como núcleos de cristalização**.

10. QUAIS PROBLEMAS UM POLIMORFO DESAPARECIDO PODE NOS TRAZER?

A noção central neste caso – de que uma substância pode ser descoberta como metaestável e dar lugar a uma versão estável, que, no entanto, é inútil – parece bastante preocupante.

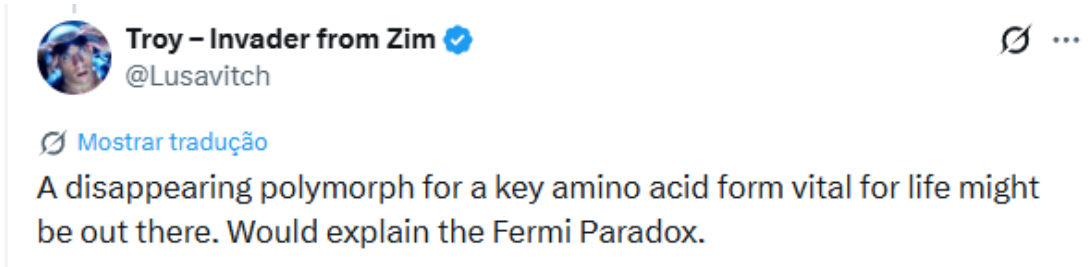
No entanto, nem todo polimorfo é capaz de causar transformação entre a forma A e forma B: para isso, **é necessário que um dos cristais seja capaz de perder moléculas ou átomos em estado livre para o meio**.

Grafite e diamante, por exemplo, **não são reativos nem com a umidade da atmosfera, nem com a água**. Então, ainda que em dadas condições de temperatura e pressão um deles tenha uma energia livre de Gibbs menor, a conversão **jamais ocorre de forma espontânea em qualquer escala humana**.

No caso da calcita e aragonita, ambos são pouco reativos com a atmosfera, mas **a aragonita é ligeiramente mais solúvel que a calcita**, de forma que ela é dissolvida em íons Ca^{2+} e CO_3^{2-}, que por sua vez **se precipitam em calcita**. Ainda assim, **esse processo é lento e a água já está saturada**, além de que organismos **produzem aragonita naturalmente** – logo, toda a aragonita não irá se tornar calcita em momento algum.

Uma postagem (https://x.com/Lusavitch/status/2075539104645689650) sugere que a vida possa ser destruída por um polimorfo existente no universo, e que possa vir a entrar em contato com organismos terrestres.

Figura 19: associação com a extinção da vida.


Troy – Invader from Zim
@Lusavitch
Mostrar tradução
A disappearing polymorph for a key amino acid form vital for life might be out there. Would explain the Fermi Paradox.

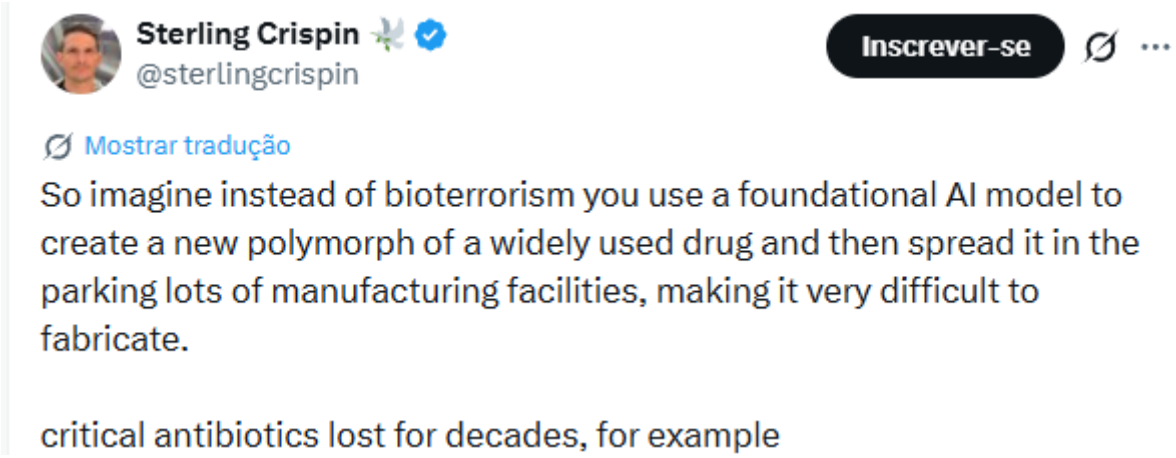
Porém, aminoácidos – e outros compostos necessários para a vida – **são sintetizados constantemente por organismos vivos**. Ao longo de bilhões de anos, espera-se que **qualquer possível polimorfo mais estável já tenha surgido**. Assim, a presença desse polimorfo mais estável **ou teria sido assimilada** caso ele seja continue a cumprir sua função, ou formas de vida dependentes dele **já teriam sido extintas** caso ele seja prejudicial:

Por outro lado, medicamentos geralmente envolvem o uso de uma substância que **é sintetizada por meio de processos artificiais**, o que significa que, durante os primeiros lotes produzidos, **há uma chance considerável de que um polimorfo mais estável volte a aparecer**.

Assim, pessoas dependentes de um medicamento experimental ou recente correm um risco real de que, graças a um polimorfo desaparecido, **o tratamento precise ser interrompido até que uma solução seja encontrada** – afinal, isso já ocorreu com o *Ritonavir*.

Uma postagem (https://x.com/sterlingcrispin/status/2075567657001398528) sugere que plantas de produção de um medicamento amplamente usado possam ser contaminadas com um polimorfo que a torne ineficaz. O cenário é possível, **mas improvável** uma vez que, se o medicamento é amplamente utilizado, espera-se que ele **já tenha sido produzido em lotes suficientes para que polimorfos mais estáveis tenham surgido**.

Figura 20: uso de polimorfos desaparecidos como terrorismo.


Sterling Crispin
@sterlingcrispin
Inscrever-se
Mostrar tradução
So imagine instead of bioterrorism you use a foundational AI model to create a new polymorph of a widely used drug and then spread it in the parking lots of manufacturing facilities, making it very difficult to fabricate.
critical antibiotics lost for decades, for example

11. CONCLUSÕES

Assim, verificamos que polimorfos desaparecidos **são um fenômeno real** que foi documentado em múltiplas instâncias e sistematizado na década de 90. Ainda que possam ser utilizados de má fé em disputas de patentes, polimorfos desaparecidos **podem ser constatados fora desse contexto**.

Além disso, o mecanismo para a ocorrência é entendido, e envolve **a presença de um cristal na forma B mais estável que a forma anteriormente produzida** apesar de, devido a uma energia ativação maior, **ser produzido após a forma A**.

O mecanismo que **ainda permanece debatido** é o *universal seeding* através de núcleos dispersos na atmosfera do mundo todo. No momento, essa hipótese é desfavorecida porque, para os casos em que essa possibilidade foi levantada, **a síntese da forma A se mostrou possível** e **a predominância da forma B foi explicada por outros efeitos**.

Há possibilidade de que medicamentos e substâncias que estejam sendo sintetizadas nos seus primeiros lotes **sofram efeito de polimorfos desaparecidos e retirem um composto promissor do mercado**, mas polimorfos desaparecidos **não parecem ser um perigo para substâncias sintetizadas naturalmente por organismos vivos**.